

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Segunda Especialidad en Farmacología



**REDUCCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA
DOXORRUBICINA EN PACIENTES CON CÁNCER.**

Trabajo Académico presentado por la Q.F.:

Barrios Suárez, Lourdes Beatriz

para optar el Título de Segunda Especialidad
en **Farmacología.**

Asesora:

Dra. Vera López, Karin

Arequipa - Perú

2021

DICTAMEN APROBATORIO

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN FARMACOLOGIA
SEGUNDA ESPECIALIDAD CON TRABAJO ACADÉMICO
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 23 de Diciembre del 2020

Dictamen: 002403-C-2020

Visto el borrador de tesis del expediente 002403, presentado por:

2016974112 - BARRIOS SUAREZ LOURDES BEATRIZ

Titulado:

**REDUCCION DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA DOXORRUBICINA EN PACIENTES
CON CANCER.**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

0376 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA
DICTAMINADOR



0432 - VELASCO LOZANO GABY JOSEFINA
DICTAMINADOR



0838 - CARDENAS GARCIA JAIME DANTE
DICTAMINADOR





DEDICATORIA.

A mi esposo Ricardo, por su motivación y paciencia,
a mis hijos Analucia y Dieguito por sus dulces
palabras y por apresurarme a terminar mi trabajo
académico.

RESUMEN

La doxorubicina es un antineoplásico que sigue vigente por la eficacia demostrada en varios tipos de cáncer, en adultos y niños, sin embargo, su uso se ve limitado por la cardiotoxicidad que produce, éste efecto cardiotóxico de la doxorubicina es dosis dependiente, producido por la acumulación de sus metabolitos y la formación de radicales libres en las células cardiacas, por lo que la dosis total acumulada no debe superar los $550\text{mg}/\text{m}^2$.

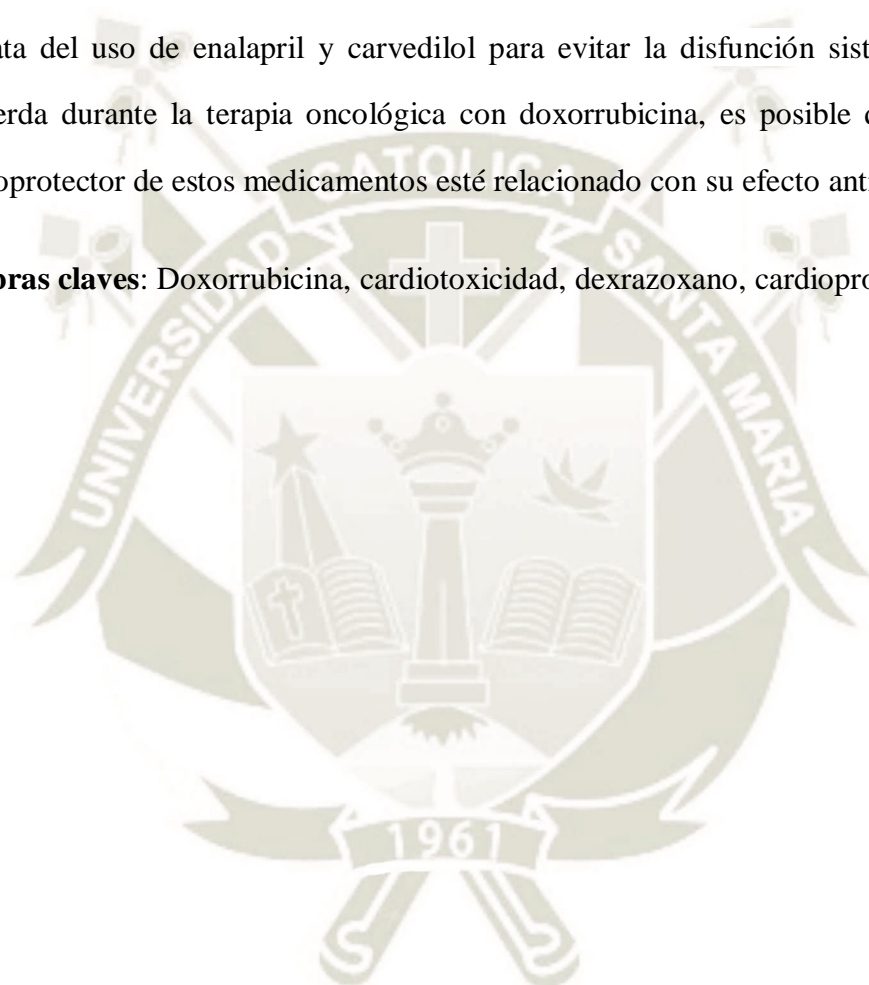
Existe una alternativa cardioprotectora que disminuye la lesión cardiaca sin comprometer la eficacia de la doxorubicina, se trata del dexrazoxano medicamento que evitaría la formación de los radicales libres, los responsables de la cardiotoxicidad de la doxorubicina. Debe ser administrado sólo a pacientes que tengan una dosis acumulada de doxorubicina igual o mayor a $300\text{mg}/\text{m}^2$.

Por otro lado, el mercado farmacéutico ofrece una nueva doxorubicina bajo la forma farmacéutica liposomal, que ha demostrado tener mayor selectividad sobre las células cancerígenas mejorando la tolerabilidad cardiaca del paciente. Su vida media prolongada y la mayor concentración del fármaco en el tumor permite utilizar menos dosis que la doxorubicina convencional sin disminuir su eficacia.

Una medida cardioprotectora en la administración de la doxorubicina es la infusión prolongada de 6 horas, ya que su administración en bolo aumenta el riesgo de cardiotoxicidad debido a que alcanzaría la concentración plasmática máxima en menor tiempo.

Existe otra estrategia de cardioprotección que requiere ser confirmada con futuros estudios, se trata del uso de enalapril y carvedilol para evitar la disfunción sistólica ventricular izquierda durante la terapia oncológica con doxorubicina, es posible que dicho efecto cardioprotector de estos medicamentos esté relacionado con su efecto antioxidante.

Palabras claves: Doxorubicina, cardiotoxicidad, dexrazoxano, cardioprotección.



ABSTRACT

Doxorubicin is an antineoplastic that remains in force due to its demonstrated efficacy in various types of cancer, in adults and children, however, its use is limited by the cardiotoxicity it produces, this cardiotoxic effect of doxorubicin is dose dependent, produced by accumulation of its metabolites and the formation of free radicals in cardiac cells, so the total accumulated dose should not exceed $550\text{mg} / \text{m}^2$.

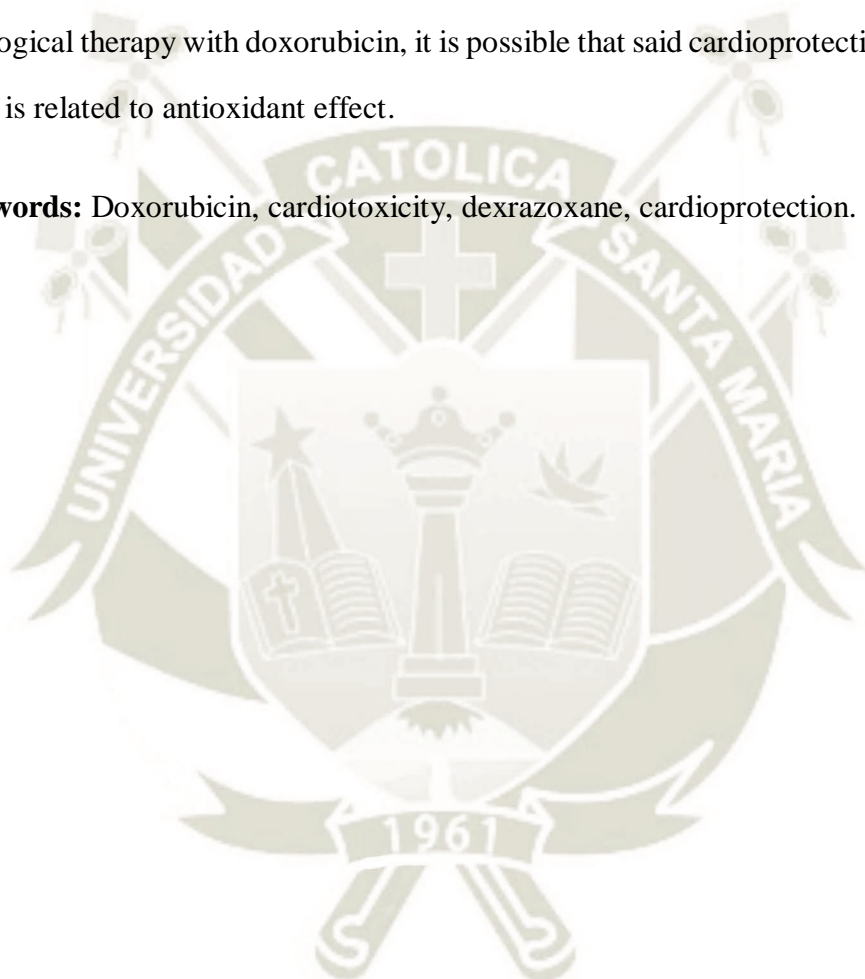
There is a cardioprotective alternative that reduces cardiac injury without compromising the effectiveness of doxorubicin, it is the drug dexrazoxane that would prevent the formation of free radicals, those responsible for the cardiotoxicity of doxorubicin. It should be administered only to patients who have a cumulative dose of doxorubicin equal to or greater than $300\text{mg} / \text{m}^2$.

On the other hand, the pharmaceutical market offers a new doxorubicin in the liposomal pharmaceutical form that has been shown to have greater selectivity over cancer cells, improving the cardiac tolerability of the patient. Its long half-life and the higher concentration of the drug in the tumor allow the use of fewer doses than conventional doxorubicin without reducing its efficacy.

A cardioprotective measure in the administration of doxorubicin is the prolonged infusion of 6 hours since its administration in bolus increases the risk of cardiotoxicity since it would reach the maximum plasma concentration in a shorter time.

There is another cardioprotection strategy that needs to be confirmed with future studies, it is the use of enalapril and carvedilol to avoid left ventricular systolic dysfunction during oncological therapy with doxorubicin, it is possible that said cardioprotective effect of these drugs is related to antioxidant effect.

Key words: Doxorubicin, cardiotoxicity, dexrazoxane, cardioprotection.



INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa incrementándose en todo el mundo, en el Perú representa la segunda causa de muerte. Globocan estima 70640 casos nuevos de cáncer para el presente año, éste dato representa un aumento en las tasas desde el 2012, año en que se registraron 42800 casos de cáncer; según el Análisis de Situación de Cáncer en el Perú del 2013, los casos más frecuentes son el cáncer de cérvix (14.9%), estómago (11.1%), mama (10.3%), piel (6.6%) y próstata (5.8%). En niños (menores de 15 años) los cánceres más frecuentes (44.2%) fueron los del sistema hematopoyético y retículoendotelial (1).

La quimioterapia requiere de antineoplásicos efectivos, pero también seguros, en el caso de la doxorrubicina que es un fármaco efectivo en una amplia variedad de tumores sólidos y hematológicos, su indicación está limitada por la cardiotoxicidad que produce.

Para evitar o disminuir el daño cardíaco inducido por la doxorrubicina, se deberá evaluar los factores de cardiotoxicidad de la doxorrubicina y los factores de riesgo de cada paciente, así mismo se evaluará la terapia antineoplásica concomitante y las posibles interacciones farmacológicas que incrementen el efecto cardiotóxico de la doxorrubicina.

El presente trabajo tiene como propósito revisar información sobre el tipo de cardiotoxicidad que produce la doxorrubicina, evaluar las alternativas que ofrece el

mercado farmacéutico para disminuir el daño cardíaco y las nuevas intervenciones cardioprotectoras en beneficio de los pacientes que reciben doxorubicina.



OBJETIVOS.

1. Identificar el tipo de cardiotoxicidad inducida por la doxorrubicina.
2. Conocer factores de riesgo de la doxorrubicina que contribuyen a la cardiotoxicidad.
3. Identificar factores de riesgo del paciente que incrementan la cardiotoxicidad.
4. Analizar la cardioprotección del dexrazoxano y la doxorrubicina liposomal.
5. Revisar nuevas intervenciones cardioprotectoras.



ÍNDICE

DICTAMEN APROBATORIO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS.

CAPÍTULO I DOXORRUBICINA, EFICACIA Y CARDIOTOXICIDAD. 1

1. ESTRUCTURA QUÍMICA 1

2. EL MECANISMO DE ACCIÓN 3

3. FARMACOCINÉTICA 3

4. POSOLOGÍA 4

5. EFECTOS ADVERSOS 5

6. CARDIOTOXICIDAD 5

6.1. TIPO DE CARDIOTOXICIDAD. 7

6.2. EFECTOS DE LA CARDIOTOXICIDAD. 7

6.3. FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA. 8

6.4. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR..... 8

6.5. EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR ANTES DE INICIAR QUIMIOTERAPIA..... 9

CAPITULO II DEXRAZOXANO, MEDICAMENTO CARDIOPROTECTOR. 10

1. ESTRUCTURA QUÍMICA 10

2. MECANISMO DE ACCIÓN..... 11

3. FARMACOCINÉTICA 12

4. ADMINISTRACIÓN. 12

5. INDICACIONES: 13

6. PRECAUCIONES DE EMPLEO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS 14

CAPITULO III DOXORRUBICINA LIPOSOMAL 15

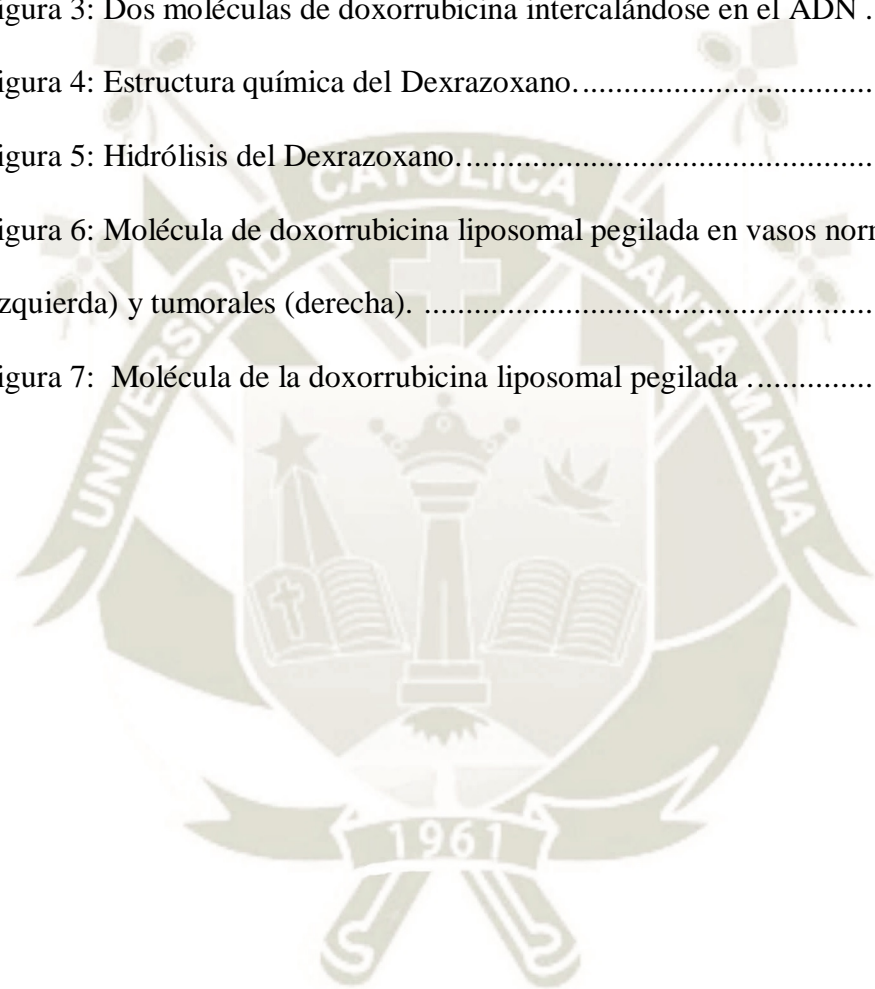
1. MECANISMO DE ACCIÓN..... 15

2. FARMACOCINÉTICA. 17

3. INDICACIONES.....	19
4. DOSIS.....	19
5. EFECTOS ADVERSOS.....	19
CAPITULO IV INTERVENCIONES CARDIOPROTECTORAS RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOXORRUBICINA.	
1. ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA	21
2. ADMINISTRACIÓN CON OTROS ANTINEOPLÁSICOS.....	22
3. ADMINISTRACIÓN CARDIOPROTECTORA DE IECAS Y CARVEDILOL.....	24
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS.....	40
ANEXO N° 1.....	41
ANEXO N° 2.....	42
ANEXO N° 3.....	43

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura química de las antraciclinas.....	2
Figura 2 : Estructura química de la doxorubicina	2
Figura 3: Dos moléculas de doxorubicina intercalándose en el ADN	3
Figura 4: Estructura química del Dexrazoxano.....	11
Figura 5: Hidrólisis del Dexrazoxano.....	12
Figura 6: Molécula de doxorubicina liposomal pegilada en vasos normales (izquierda) y tumorales (derecha).	17
Figura 7: Molécula de la doxorubicina liposomal pegilada	18



CAPÍTULO I

DOXORRUBICINA, EFICACIA Y CARDIOTOXICIDAD.

La doxorubicina, antraciclina de mayor eficacia contra el cáncer, obtenida a partir de cultivos de *Streptomyces peucetius* variedad caesioides y es uno de los antineoplásicos más importantes en la práctica clínica, fue descubierta en los años setenta y es un fármaco vigente porque ha demostrado eficacia en una amplia variedad de neoplasias malignas (2).

La eficacia de la doxorubicina radica en la reducción del tamaño tumoral en tumores sólidos como carcinoma de mama, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma gástrico y ginecológicos, también es efectivo en tumores hematológicos como linfomas, leucemias y mieloma múltiple (3).

1. ESTRUCTURA QUÍMICA

La doxorubicina está compuesta por una aglicona (anillo tetracíclico, responsable del color rojo) y una daunosamina (aminoazúcar), unidos por un enlace glicosídico en el carbono 7. La doxorubicina es soluble en agua, metanol y etanol (5,6). [Figura 1](#)

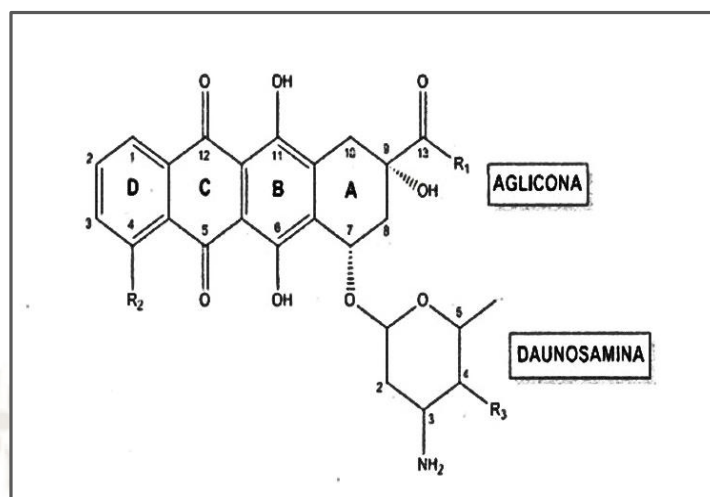


Figura 1: Estructura química de las antraciclinas.

Fuente: Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L., 2004 (6).

Los anillos B (hidroquinona) y C (quinona) son capaces de formar radicales libres. Los anillos B, C y D se desempeñan como intercaladores entre los pares de bases del ADN, el anillo A cumple el rol de anclaje en la doble hebra del ADN y la daunosamina se une al surco menor del ADN (6). [Figura 2](#)

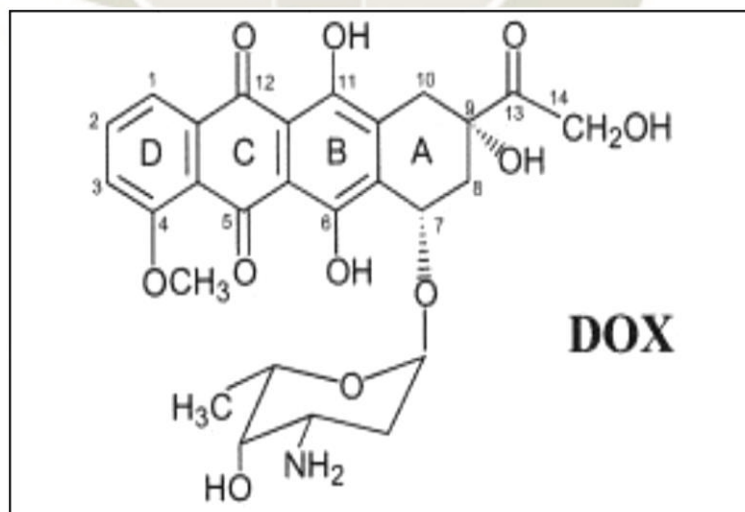


Figura 2: Estructura química de la doxorubicina

Fuente: Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L., 2004 (6).

2. EL MECANISMO DE ACCIÓN

La doxorubicina inhibe a la topoisomerasa II, su configuración espacial favorece la intercalación entre las bases del ADN alterando su estructura e inhibiendo su replicación, transcripción y reparación ([Figura 3](#)), los grupos químicos quinonas e hidroquinonas de la doxorubicina forman radicales libres que generan cortes en el ADN; la inhibición de la topoisomerasa y el daño oxidativo al ADN inducen a la apoptosis no solo de las células tumorales sino también de células endoteliales y de los cardiomiocitos. Actúa en la fase S y G2 del ciclo celular (7).

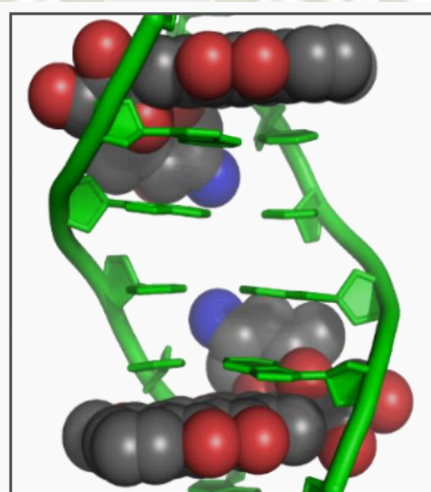


Figura 3: Dos moléculas de doxorubicina intercalándose en el ADN

Fuente: Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L., 2004 (6).

3. FARMACOCINÉTICA

La doxorubicina es inactiva por vía oral y no se debe administrar por vía subcutánea ni intramuscular, sólo en infusión por vía endovenosa. La doxorubicina presenta una farmacocinética lineal (8). Se distribuye rápidamente en todos los tejidos plasmáticos, tiene alta unión a proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina en un 79 - 85%. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero si es capaz de atravesar la placenta (3).

La doxorubicina es metabolizada en el hígado por la aldoceto reductasa dependiente de NADPH dando lugar a su metabolito doxorubicinol y en menor proporción la doxorubicina es metabolizada a doxorubicina-7-desoxiaglicona por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (3). La mayor parte se elimina por bilis 73% y solo el 12 % se elimina por orina. La vida media de eliminación es de 20 a 30 horas (4).

Doxorubicinol es el principal metabolito, representa el 10% de la actividad de la doxorubicina (9), metabolito que altera la homeostasis del calcio en el miocardio, contribuyendo así de forma importante a la cardiotoxicidad (10).

El aclaramiento sistémico de la doxorubicina está alrededor de 55L/h, después de una semana de iniciada la quimioterapia el aclaramiento hepático es de 25L/h mientras el aclaramiento renal es de 7L/h. El tipo de tumor también influye en el aclaramiento de la doxorubicina, es el caso de las pacientes con cáncer de mama que tuvieron un aclaramiento de 26 L/h de la doxorubicina, aproximadamente 50% menos en relación al aclaramiento en mujeres con otro tipo de tumores (11).

4. POSOLOGÍA

La dosis de la doxorubicina depende si es monoterapia o quimioterapia asociada, de la función hepática y del tipo del tumor.

La dosis recomendada en monoterapia corresponde a 60-75mg/m² en inyección intravenosa cada tres semanas, 20mg/m² semanalmente o durante tres días consecutivos cada tres semanas. La posología varía cuando se utiliza doxorubicina asociada a otros antineoplásicos (R-CHOP, ABVD, AC, CAV) oscilan entre los 40 y 60 mg/m² cada tres o cuatro semanas (11).

5. EFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos de la doxorubicina son dosis-dependientes, siendo la mielosupresión y la cardiotoxicidad crónica los más graves (12).

La supresión de la médula ósea es dosis limitante, el nadir de leucocitos ocurre el día 10 a 14 y se empieza a recuperar a partir del día 21. La mielosupresión se caracteriza por leucopenia, anemia y trombocitopenia pasajera y puede generar hemorragias e infecciones sino es bien controlada. Las náuseas y vómitos, se producen en el primer día de su administración. La gravedad de la emesis depende la dosis de doxorubicina administrada al paciente, la emesis será alta, si la dosis supera los $60\text{mg}/\text{m}^2$ y baja si la dosis recibida es inferior a $20\text{mg}/\text{m}^2$. Otro efecto adverso es la mucositis que suele presentarse una semana después del tratamiento. El efecto secundario más frecuente es la disfunción ventricular sistólica o diastólica izquierda, sintomática como asintomática. La orina del paciente se vuelve rojiza hasta dos días después de haber recibido el medicamento (13). Y a partir de la segunda a la quinta semana de iniciado el tratamiento aparece la alopecia (14).

6. CARDIOTOXICIDAD.

La cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina es dosis dependiente y se considera la dosis acumulada desde la primera administración del medicamento, si la dosis acumulada supera los $500\text{mg}/\text{m}^2$, habrá mayor riesgo que los pacientes desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva (15).

La disfunción diastólica es una de las manifestaciones más precoces de la cardiotoxicidad por doxorubicina. La formación de un complejo hierro férrico con la doxorubicina va a generar la formación de radicales libres y éstos van a contribuir en la conversión de hierro ferroso a férrico, responsable de la destrucción de la membrana

celular, nuclear, de las mitocondrias y del retículo endoplásmico. El daño de este último produce disminución del calcio intracelular, disminuyendo la contractibilidad cardíaca (16).

En estudios *in vitro* observaron que la contractibilidad miocárdica de los ratones estaba afectada de manera significativa con el doxorubicinol, quien demostró mayor potencia inhibidora de la contractibilidad de las células cardíaca en relación a la doxorubicina (3).

En la práctica diaria, se observa que la infusión de doxorubicina dura de 30 minutos a 2 horas, tiempo que puede contribuir a una cardiomiopatía, según estudios recomiendan que la infusión continua puede favorecer a reducir significativamente el daño cardíaco (17). La doxorubicina tiene un margen terapéutico estrecho y su tiempo corto de administración genera una concentración plasmática máxima, concentración que ha sido relacionada con la cardiotoxicidad crónica (3).

A mayor dosis acumuladas de doxorubicina mayor será el daño cardíaco, en dosis acumuladas superiores a 550 y 600mg/m² generan una cardiotoxicidad del 18 y 36%, respectivamente (18).

La doxorubicina al ser un fármaco con margen terapéutico estrecho se hace necesaria la monitorización de sus concentraciones plasmáticas y más aun teniendo en cuenta que existe variabilidad en su farmacocinética (3).

Mientras algunos pacientes toleran dosis superiores a la dosis límite de la doxorubicina, existen otros que desarrollan cardiopatías con solo 200 mg/m², ésta variabilidad individual hacia la doxorubicina hace sospechar de la influencia de componentes genéticos como la sobreexpresión de ciertos genes como el MDR1 que genera resistencia a la doxorubicina (19,20).

6.1. TIPO DE CARDIOTOXICIDAD.

Según la disfunción ventricular la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina es de tipo I.

- TIPO I: Este tipo de cardiotoxicidad es dosis dependiente, se caracteriza por producir la muerte del cardiomiocito, la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca, pueden manifestarse incluso varios años después de terminada la quimioterapia, el daño generado es irreversible e implica mal pronóstico (21).

Las manifestaciones cardiotóxicas de la doxorubicina pueden ser:

- AGUDA. Generalmente se manifiesta con taquiarritmias, miocarditis y puede progresar hasta una insuficiencia cardíaca.
- CRÓNICA. Corresponde a una miocardiopatía dilatada. Depende del total de dosis acumulada, de la radioterapia, infusión corta y de la administración con otros antineoplásicos cardiotóxicos (21).

6.2. EFECTOS DE LA CARDIOTOXICIDAD.

Los efectos de la cardiotoxicidad de la doxorubicina son la disfunción ventricular que suele manifestarse 10 años después de haber recibido el medicamento y su incidencia alcanza el 40%. Otro efecto cardiotóxico es el desarrollo de la insuficiencia cardíaca que está determinada por la dosis total recibida de doxorubicina, con incidencias 7% al 25% con una dosis total acumulada de 550mg/m² y de 18% al 48% con una dosis total acumulada de 700mg/ m² (22).

6.3. FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

Según Cárdenas (23), para prevenir la cardiotoxicidad se deben evaluar los siguientes factores de riesgo antes de iniciar la quimioterapia:

- Dosis acumulada $400-550 \text{ mg/m}^2$, administración en bolo intravenoso, dosis única alta.
- Radioterapia mediastínica.
- Edad, menores de 4 años y mayores de 70.
- Mayor sensibilidad en las mujeres.
- Presencia de enfermedad cardiovascular preexistente o comorbilidades que condicionen el deterioro cardíaco.
- Esquemas de quimioterapia asociado a otros antineoplásicos cardiotóxicos como la ciclofosfamida en los esquemas AC ([Anexo 1](#)), TAC ([Anexo 2](#)), RCHOP ([Anexo 3](#)) o asociado al trastuzumab.

La administración con paclitaxel o docetaxel, incrementaría la formación de doxol, responsable de la cardiotoxicidad crónica (24).

Mujeres con cáncer de mamá frecuentemente son posmenopáusica y la mayoría tiene uno o más factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares (25).

6.4. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

Para evaluar el riesgo cardiovascular se deberá valorar factores como la dosis acumulada de doxorubicina, asociaciones con otros antineoplásicos cardiotóxicos,

infusión rápida, edad y sexo del paciente, enfermedad cardíaca preexistente y radioterapia (26).

Si el paciente reúne de 1 a 2 factores, el riesgo cardiovascular será moderado; en el caso que el paciente reúna más de 2 factores, el riesgo será alto, haciéndolo más vulnerable al daño cardíaco y si a pesar del alto riesgo inician la quimioterapia el paciente deberá tener una monitorización estricta de la función cardíaca (27).

6.5. EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR ANTES DE INICIAR QUIMIOTERAPIA.

Antes de iniciar la quimioterapia se debe evaluar la función cardíaca a través de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en el que se considerará a todos los pacientes, sintomáticos y asintomáticos. Si el FEVI es menor al 50%, no se recomienda administrar medicamentos potencialmente cardiotóxicos como la doxorubicina (26, 27).

CAPITULO II

DEXRAZOXANO, MEDICAMENTO CARDIOPROTECTOR.

Fármaco cardioprotector, utilizado en la prevención o disminución del daño cardíaco inducido por las antraciclinas. Dexrazoxano o ICRF-187 es una molécula pequeña con peso molecular de 268.26g/mol (28).

1. ESTRUCTURA QUÍMICA.

Su fórmula química es $C_{11}H_{16}N_4O_4$ y su nombre químico es 4-[1-(3,5-dioxopiperazin-1-yl) propan-2-yl] piperazina-2,6-diona [Figura 4](#) (29).

Dexrazoxano es el enantiómero (+) de la mezcla racémica del razoxano (ICRF-159), con débil efecto antineoplásico, pero demostró tener capacidad para reducir la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas como la doxorubicina (30).

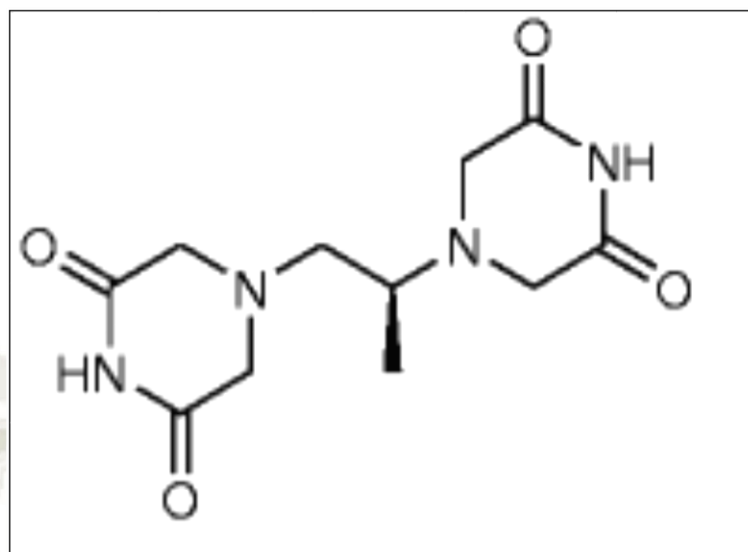


Figura 4: Estructura química del Dexrazoxano.

Fuente: Herman EH, Ferranx VJ., 1998 (29).

2. MECANISMO DE ACCIÓN.

El dexrazoxano para actuar deberá ser metabolizado en el hígado. En el hepatocito actúa primero la enzima dihidropirimidinasa y luego la enzima dihidroorotasa que dan lugar finalmente al metabolito activo ADR-925, quien tiene la capacidad de quelar los iones férricos de los complejos doxorubicina - hierro y también fijar al hierro libre previniendo así la formación de radicales libres (31).

En la [Figura 5](#) el dexrazoxano experimenta una hidrólisis escalonada de los dos anillos de piperazina para formar una estructura diácido-diamida que es estructuralmente parecido al EDTA y que contribuye a capturar al hierro (5).

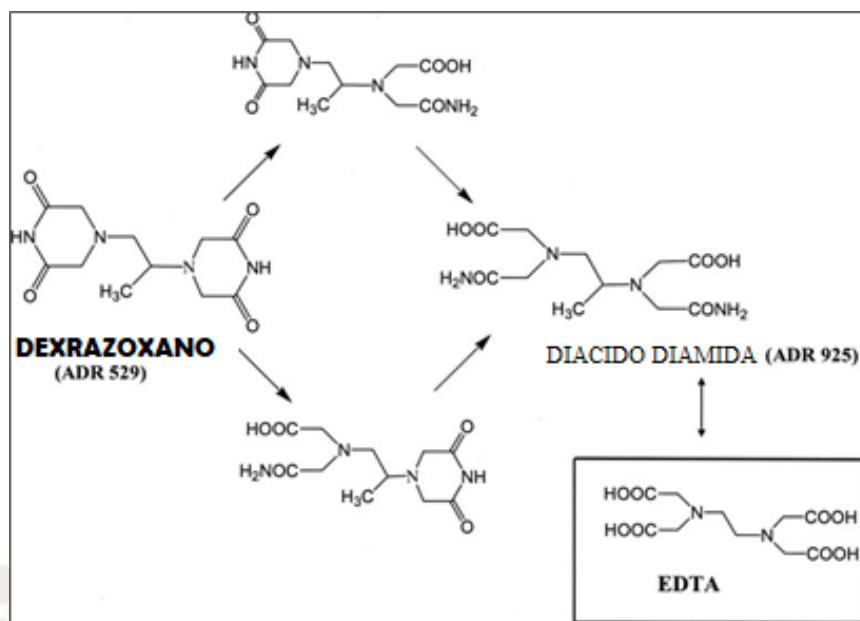


Figura 5: Hidrólisis del Dexrazoxano.

Fuente: Rabbani A, Finn R, Ausió J. 2005 (5).

3. FARMACOCINÉTICA

Los estudios con miocitos del corazón latente expuestos a dexrazoxano radiomarcado indican que la absorción del fármaco es extraordinariamente rápida y no modificó la distribución, el metabolismo o la excreción de la doxorrubicina (4). El 2% se une con las proteínas plasmáticas, no penetra en el LCR en forma significativa, posee una semivida de 2 a 3 horas, su aclaramiento total en adultos es aproximadamente de 8 L/h/m² y el 40% se elimina por orina como dexrazoxano inalterado (31).

4. ADMINISTRACIÓN.

Se administra por vía endovenosa durante 15 minutos y siempre debe administrarse 30 minutos antes de la doxorrubicina, detalle importante en su administración para conseguir el efecto cardioprotector, si la administración del dexrazoxano fuera después de la doxorrubicina, el medicamento llegaría tarde para evitar la formación de radicales

libres fracasando en su acción cardioprotectora. La dosis del dexrazoxano y de la doxorubicina guardan una relación 10 a 1 respectivamente. Sugieren su administración cuando se tenga una dosis total acumulada de $300\text{mg}/\text{m}^2$ de doxorubicina. El dexrazoxano no mejora el daño cardíaco una vez este se halla desarrollado como consecuencia del uso de la doxorubicina (28).

5. INDICACIONES:

El uso del dexrazoxano no se recomienda como coadyuvante al inicio de la terapia con doxorubicina debido a que podría favorecer una mielosupresión prolongada. Sin embargo, se deberán evaluar los beneficios frente al riesgo de los efectos adversos que puede generar como el recuento anormal de glóbulos blancos siendo necesario realizar un control hematológico (32).

En una revisión de la biblioteca Cochrane concluyeron que el dexrazoxano disminuyó de forma significativa la aparición de insuficiencia cardíaca en los pacientes que recibieron antraciclinas sin reducir su eficacia ([RR] de 0.29; intervalo de confianza :95% 0.20 a 0.41) (30).

En el año 2002, con el fin de reducir la incidencia de la miocardiopatía generada por la doxorubicina, la FDA aprobó el uso del dexrazoxano para mujeres con cáncer de mama metastásico que hubieran tenido la dosis acumulada de $300\text{mg}/\text{m}^2$ de doxorubicina (31).

Otro estudio concluyó que el dexrazoxano disminuyó la lesión cardíaca sin restar la eficacia de la doxorubicina en pacientes con leucemia, utilizaron como marcador de la cardiotoxicidad a la troponina C (33).

Según López (34), considera las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, que consiste en indicaciones y recomendaciones para optimizar la cardioprotección del dexrazoxano:

- El uso del dexrazoxano deberá ser a partir de una dosis acumulada de 300mg/m² de doxorubicina.
- Los pacientes que reciban antraciclinas y dexrazoxano requieren un monitoreo de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.
- Si se encuentra falla cardíaca o disminución del FEVI, la doxorubicina deberá discontinuarse.
- La dosis de dexrazoxano guarda una relación **10:1** respecto a la dosis de doxorubicina.

6. PRECAUCIONES DE EMPLEO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

El dexrazoxano carece de estudios de eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años, su uso se ha asociado a graves efectos adversos en niños, aumentando el riesgo de segundas neoplasias malignas primarias (síndrome mielodisplásico de LMA), mielosupresión grave, infección severa (35). En los insertos el uso del dexrazoxano está contraindicado en niños.

La Agencia Europea de Medicamentos recomendó restringir el uso de dexrazoxano en niños por el aumento de riesgo de segundas neoplasias malignas, concluyendo que los beneficios del dexrazoxano no son mayores que los riesgos en este grupo de edad (36).

CAPITULO III

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

Con el propósito de mejorar el perfil seguridad de la doxorubicina a nivel cardíaco y conservar su eficacia antitumoral, la industria farmacéutica desarrolló una nueva forma de transporte de la doxorubicina, que lo conduce al tejido tumoral, se trata de la doxorubicina liposomal, al parecer los liposomas no pueden alcanzar el músculo cardíaco, debido a que en este lugar las uniones capilares son muy estrechas (37).

1. MECANISMO DE ACCIÓN

Los liposomas son estructuras esféricas de naturaleza fosfolipídica que transportan en su interior al principio activo, se comportan como vehículos exclusivos de la doxorubicina a quien llevan hacia el tejido tumoral, camino que se encuentra facilitado porque los vasos sanguíneos de estos tejidos que se caracterizan por ser permeables al tamaño del liposoma, a diferencia del corazón cuya acceso resulta más difícil teniendo en cuenta que sus vasos sanguíneos no son fenestrados, este mecanismo de acción favorece una distribución selectiva de la doxorubicina, lo que permite aumentar la biodisponibilidad de este medicamento en el tejido tumoral. La liberación del principio

activo responde a la acción de enzimas, de las especies reactivas de oxígeno y el pH ácido del entorno generado por el mismo tejido canceroso, todo lo mencionado provoca la ruptura de la vesícula liposomal y la liberación de la doxorubicina, asegurando su mayor concentración en tejido tumoral y minimizando el daño a los cardiomiocitos (6).

La permeabilidad del liposoma también depende de la composición de los lípidos liposomales quienes controlan la liberación de la doxorubicina, influyendo además de la proporción de colesterol, la temperatura de transición de los fosfolípidos utilizados (38).

El diseño liposomal de la doxorubicina ha ido mejorando a través del tiempo, en un inicio la doxorubicina liposomal era degradado por el sistema inmune, lo que hacía que su tiempo de vida media fuera corto, luego trabajaron la incorporación del polietilenglicol, polímero hidrofílico, que hace más estable al liposoma, a quien camufla y evita ser fagocitado por el sistema retículo endotelial, prolongando el tiempo de permanencia en circulación sanguínea (39,40). Este cambio farmacocinético de aumentar el tiempo de vida media, está relacionado con el peso del PEG, es decir cuanto mayor sea el peso molecular del PEG mayor será el tiempo de eliminación del pegilado (41).

La doxorubicina liposomal mide alrededor de los 100 nm, tamaño que no le permite ingresar al corazón ni al tracto gastrointestinal, debido a que las uniones capilares de estos tejidos son muy estrechas, garantizando así un mejor perfil de seguridad, con menor incidencia de cardiotoxicidad en comparación con la doxorubicina convencional (42).

La mayor concentración de la doxorubicina liposomal en el tejido tumoral está relacionado con las características de los vasos sanguíneos del tumor, cuyas células endoteliales son anormales y presentan grandes espacios entre los pericitos, espacio por

el que atraviesa sin dificultad la doxorubicina liposomal. En la [Figura 6](#) se observa que los vasos sanguíneos del tumor son tortuosos y fenestrados (43).

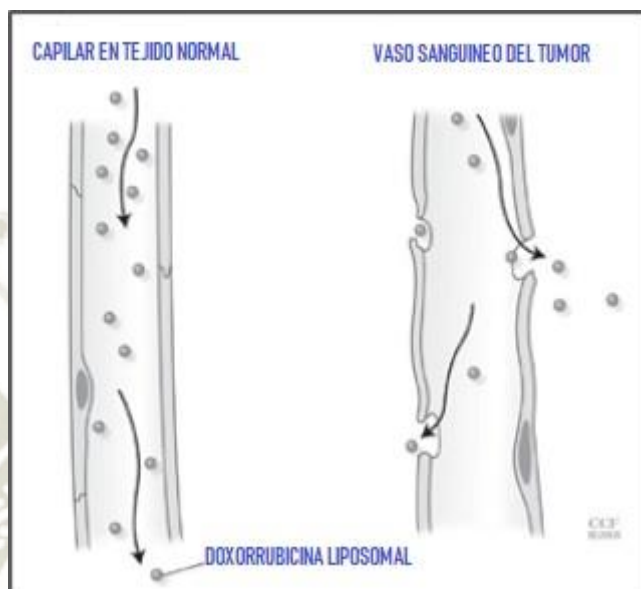


Figura 6: Molécula de doxorubicina liposomal pegilada en vasos normales (izquierda) y tumorales (derecha)

Fuente: Jain RK. 2005 (43).

2. FARMACOCINÉTICA.

La doxorubicina liposomal posee parámetros farmacocinéticos que difieren de la doxorubicina convencional, es decir un área bajo la curva aumentada, vida media más larga (60 a 90 horas), aclaramiento reducido, un volumen de distribución pequeño que favorece su mayor concentración en el tejido tumoral (2.72 l/m^2) y atraviesa BHE (44).

Es importante mencionar que también existen diferencias farmacocinéticas entre las doxorubicinas liposomales ofrecidas por el mercado farmacéutico, en los que la temperatura de transición de la membrana lipídica, juega un rol importante en la estabilidad y tiempo de vida media. En el caso de la doxorubicina liposomal Caelyx utilizan la fosfatidilcolina de soja hidrogenada a diferencia de la doxorubicina

liposomal Lipo-Dox, utiliza a la diestearoilfosfatidilcolina, ácido graso que posee una temperatura de transición más alta y hace al Lipo-Dox un liposoma más estable y con mayor tiempo de vida media en comparación a Caelyx (45). [Figura 7](#)

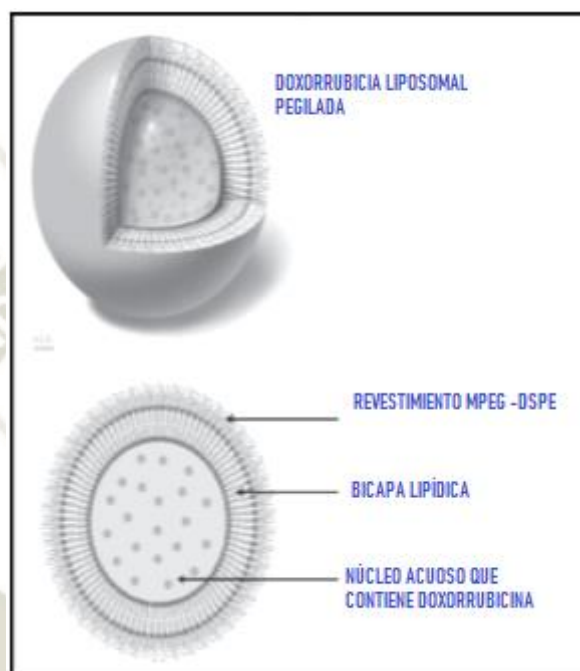


Figura 7: Molécula de la doxorubicina liposomal pegilada .

Fuente: Kubeček O, Bláha M, Diaz-Garcia D, Filip S., 2015 (44).

El uso de la doxorubicina convencional en glioma está limitada por el efecto de eflujo de la barrera hematoencefálica, sin embargo, el desarrollo de doxorubicina liposomal permite la penetración de la doxorubicina en las células malignas de glioma en el cerebro (46). De igual forma se requiere mayor evidencia científica de eficacia y seguridad para considerar a los gliomas como indicación terapéutica de la doxorubicina liposomal.

3. INDICACIONES

La doxorubicina liposomal no posee la variedad de indicaciones terapéuticas como la doxorubicina convencional, por el momento las indicaciones aprobadas por la FDA son el tratamiento del sarcoma de Kaposi, el cáncer de mama metastásico, el cáncer de ovario avanzado y los mielomas múltiples refractario a otros antineoplásicos (47). Además, es importante mencionar que dicho medicamento no está indicado en niños menores de 18 años, debido a que su seguridad no ha sido establecida en ese grupo de pacientes.

4. DOSIS

Debido a que la doxorubicina liposomal se concentra 10 veces más que la doxorubicina convencional en los tejidos tumorales, la dosis para doxorubicina liposomal pegilada es de 40–50 mg / m² cada 4 semanas, menor cantidad y mayor intervalo entre ciclos en comparación con la doxorubicina convencional cuya dosis sería de 60–90 mg / m² cada 3 semanas (48). La concentración máxima del fármaco se logra de 48 a 72 horas después de la administración, el fármaco se libera de los liposomas en el líquido intersticial del tumor durante un período de días a semanas, tiempo de liberación que simularía a un sistema de perfusión continuo que evitaría picos de concentraciones plasmáticas de doxorubicina (49). Posee un tiempo de vida media prolongado de 73.9h (50).

5. EFECTOS ADVERSOS.

Aproximadamente el 6.8% de los pacientes presentan la reacción de hipersensibilidad aguda durante la primera administración y ésta se caracteriza por enrojecimiento, edema facial, dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez, hipotensión, opresión en el pecho y disnea. Sugieren la infusión prolongada durante 2 horas como medida preventiva de

hipersensibilidad para la primera administración de la doxorubicina liposomal pegilada (51).

Los efectos secundarios más frecuentes son la eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome mano-pie) y la mucositis que pueden llegar a ser graves, dependiendo de la dosis y el horario de administración de la doxorubicina liposomal pegilada. El síndrome mano-pie se caracteriza por parestesia de las extremidades, puede progresar a un eritema doloroso y agrietamiento de las superficies palmar y plantar, seguido de descamación (52).

Según Smith et al. la cardiotoxicidad clínica fue significativamente menor con la doxorubicina liposomal respecto a la doxorubicina convencional (OR 0.18, IC 95% 0.08-0.30; $p < 0,0001$) (53).

Entre los efectos secundarios menos frecuentes de la doxorubicina liposomal encontramos las náuseas y los vómitos, con una frecuencia entre el 10 – 30 %, clasificado de bajo riesgo emetógeno por la Sociedad Americana de Oncología Clínica a diferencia de la doxorubicina convencional cuya frecuencia va de 30 - 90% (54).

CAPITULO IV

INTERVENCIONES CARDIOPROTECTORAS RELACIONADAS CON LA ADMINISTRACIÓN DE LA DOXORRUBICINA.

Debemos de tener presente que el efecto cardiotóxico de la doxorubicina está relacionado con las dosis acumuladas, dosis superiores a 550mg/m^2 se relaciona con una incidencia de daño cardíaco del 18%, siendo necesario hacer el seguimiento de las dosis administradas y la monitorización de la función cardíaca (18). Los investigadores han puesto especial interés en buscar estrategias cardioprotectoras adicionales al monitoreo de la dosis acumulada de la doxorubicina, entre ellas encontramos la disminución de los picos plasmáticos de la doxorubicina variando el flujo de infusión, evitar asociaciones de antineoplásicos que sumen cardiotoxicidad y el uso del carvedilol para contrarrestar el daño cardíaco.

1. ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA

Una medida no invasiva para reducir la cardiotoxicidad de la doxorubicina sin comprometer su actividad antitumoral es la infusión endovenosa prolongada (55). El daño miocárdico se relaciona con un alto pico de concentración sérico de la

doxorubicina alcanzado en un corto tiempo durante su administración en bolo (3, 56). Existe un riesgo de 4.13 veces mayor de desarrollar la cardiotoxicidad con la administración de la doxorubicina en bolos (57).

La infusión continua de la doxorubicina por más de 48 horas para la leucemia infantil no ofreció ventaja cardioprotectora en comparación a la administración del fármaco en bolo (menos de 1 hora). Los mecanismos de cardiotoxicidad de la doxorubicina son diferentes en los niños, la miocardiopatía dilatada e hipertrofia ventricular izquierda se observaron en ambos grupos (58).

Entonces, la cardiomiopatía puede ser reducida significativamente prolongando la duración de la infusión en los adultos (59). Por lo tanto, la dosis total acumulada de doxorubicina no debe exceder los 550mg/m^2 y su administración no debiera ser en bolo sino por infusión continua de 6 horas o más para reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca y ofrecer un mejor perfil de seguridad en los pacientes (60), sin modificar la tasa de respuesta ni la supervivencia de los pacientes (61).

2. ADMINISTRACIÓN CON OTROS ANTINEOPLÁSICOS.

La administración de la doxorubicina con otros fármacos antineoplásicos como la ciclofosfamida, trastuzumab, paclitaxel, bleomicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, capecitabina, fludarabina, metotrexato, docetaxel, etopósido, rituximab e interferón incrementan el riesgo de cardiotoxicidad (62).

En el siguiente cuadro se detalla el tipo, mecanismo de acción e incidencia del daño cardíaco inducido por la doxorubicina y otros antineoplásicos que suelen ser asociados en algunos esquemas de quimioterapia (27).

CARDIOTOXICIDAD DE ANTINEOPLÁSICOS

ANTINEOPLASICO	TIPO DE CARDIOTOXICIDAD.	INCIDENCIA DEL DAÑO CARDIACO
DOXORRUBICINA Antraciclina	Daño irreversible. Formación de radicales libres y apoptosis de cardiomiocitos - Dosis dependiente acumulada.	Insuficiencia cardiaca 3-48%
CICLOFOSFAMIDA Alquilante	Daño irreversible. Daña el endotelio, provocando extravasación de metabolitos tóxicos que genera muerte celular, con hemorragia intersticial y edema - Dosis dependiente por ciclo individualizado. (>150mg/kg).	Insuficiencia cardiaca 7-28%
TRASTUZUMAB Anticuerpo monoclonal, antagonista HER2	Daño reversible. No genera muerte del cardiomiocito, sino una disfunción reversible de las células cardíacas por el daño generado en proteínas contráctiles. No es dosis dependiente.	Insuficiencia cardiaca 2-28% Asociado a doxorubicina: Disfunción ventricular asintomática 30%
PACLITAXEL Taxano.	Efecto cronotrópico en el Sistema Purkinje por lo que genera bradicardia sinusal pasajera.	Bradicardia sinusal durante infusión 30%
5-FLUORURACILO Antimetabolito	Su cardiotoxicidad es reversible con la suspensión y es independiente de la dosis.	Vasoconstricción coronaria y taquicardia: 1.6% a 8%.
RITUXIMAX Anticuerpo monoclonal anti CD20	Puede provocar reacciones alérgicas con hipotensión y shock anafiláctico.	Hipertensión 6% Arritmias 1%

Fuente: Lax J., & Piñeiro D., 2013

Se debe evitar el uso combinado con los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab y pertuzumab quienes incrementan el riesgo de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que se considera contraindicado el uso simultáneo de dichos medicamentos (63).

En un estudio realizado a pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) les administraron el esquema CHOP (ciclofosfamida – doxorubicina – vincristina – prednisona), pacientes en quienes se evidenciaron daño cardíaco temprano con una dosis acumulada disminuida alrededor de los $200\text{mg}/\text{m}^2$, en el que consideran como factor de riesgo a los pacientes mayores de 50 años (64). Es importante mencionar dos factores que no hace mención dicho estudio, un factor a considerar es la variabilidad interindividual de la doxorubicina y un segundo factor de riesgo es la interacción medicamentosa que existe entre la ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina, que favorece el incremento de la cardiotoxicidad y puede ser la causa de una manifestación temprana del daño cardíaco con dosis acumulativas de doxorubicina inferiores a las esperadas (65). Así mismo las altas dosis de corticosteroides puede aumentar la presión cardíaca y sumar al daño cardíaco (66).

3. ADMINISTRACIÓN CARDIOPROTECTORA DE IECAS Y CARVEDILOL.

El corazón tiene pocas enzimas antioxidantes, detalle que lo hace vulnerable a los radicales libres generados por la doxorubicina, en ese sentido durante la quimioterapia se requiere de un agente antioxidante que ayude a contrarrestar el daño cardíaco. El estudio OVERCOME, estudio en el que evalúan la eficacia del enalapril y carvedilol en la cardiotoxicidad producida por antineoplásicos, recomiendan el uso de estos medicamentos durante la quimioterapia, gracias al efecto antioxidante que poseen, protegerían a los pacientes de los efectos cardiotóxicos de la doxorubicina (67). El carvedilol es un bloqueante adrenérgico y potente antioxidante, su acción

cardioprotectora está asociada a la reducción de la liberación de los radicales libres y la disminución de la apoptosis en los cardiomiocitos (68). Así mismo, mejora los cambios histopatológicos del corazón inducidos por la quimioterapia, protegiendo al miocardio sin interferir con la eficacia de las antraciclinas (69,70).



DISCUSIÓN

La doxorubicina ha demostrado su alta eficacia clínica en una amplia variedad de tumores sólidos y hematológicos, pero tiene un punto en contra, la cardiotoxicidad que produce y limita su prescripción. Por ello los investigadores han puesto especial atención en suprimir la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina, a través de medicamentos cardioprotectores, nuevas formas farmacéuticas y estrategias cardioprotectoras durante su administración.

La función cardíaca del paciente deberá ser evaluada antes, durante y después de la quimioterapia con la doxorubicina, existen manifestaciones agudas de daño cardíaco y en otros casos la cardiotoxicidad se manifiesta después de muchos años de haber recibido el medicamento, por tal motivo la farmacovigilancia de los eventos adversos debe ser continua y a largo plazo.

La limitación de la dosis acumulada de la doxorubicina, resulta una estrategia clínica para reducir el daño cardíaco, no se debe administrar dosis mayores a 550mg/m^2 de doxorubicina y mucho menos cuando va asociada a otros antineoplásicos cardiotóxicos, ya que estudios han demostrado la vulnerabilidad de los cardiomiocitos a las altas dosis de este medicamento, además se debe considerar la amplia variabilidad interindividual en la respuesta clínica a doxorubicina.

Existe un agente cardioprotector llamado Dexrazoxano, que contrarresta el daño cardíaco inducido por la doxorubicina, según estudios demuestran que no modifica la farmacocinética de la doxorubicina, quien conserva su efectividad, pero requiere vigilancia por sus efectos adversos, especialmente la mielosupresión. La FDA indica que su administración debe ser a partir de una dosis acumulada de 300mg/m^2 de doxorubicina,

el riesgo de administrarlo desde el primer ciclo de la doxorubicina es que se suma la mielosupresión inducida por ambos medicamentos, haciendo vulnerable al paciente a adquirir infecciones.

Otra buena alternativa es la doxorubicina liposomal, que ofrece eficacia clínica con mayor selectividad de células antitumorales y con menor incidencia de cardiotoxicidad, la desventaja es que requiere de mayores estudios para su aplicación a otras neoplasias por tal motivo este medicamento no puede reemplazar a la doxorubicina convencional en todas las neoplasias en las que está indicada, tampoco puede administrarse en niños, debido a que su seguridad aún no ha sido evaluada. Al ser un medicamento de alto costo limita su acceso, según el observatorio de precios de la Digemid, el precio mínimo en el sector público de la doxorubicina liposomal pegilada 20mg es de S/.800 la ampolla comparado a S/.15.20 de una ampolla de doxorubicina convencional de 50mg (71).

La indicación médica sobre la administración de la doxorubicina varía en infusiones de 30 minutos hasta infusiones de 2 horas, pero estudios han demostrado que la infusión endovenosa continua por 6 horas es una estrategia cardioprotectora para los adultos, sin embargo, ésta medida no ha demostrado ser cardioprotectora en los niños y esto se explica porque difieren sus parámetros farmacocinéticos en relación a los adultos. La eficacia antitumoral ha sido similar en bolo y en infusión continua, la diferencia está en la cardioprotección que ofrece la infusión continua en pacientes adultos.

Existen algunos esquemas de quimioterapia, que incluyen a la doxorubicina asociada a otros antineoplásicos que pueden incrementar el daño cardíaco, como es el caso del esquema RCHOP, CHOP ([Anexo 3](#)).

Hoy en día los investigadores vienen trabajando en cambios estructurales de la doxorubicina, es el caso de la dimetilización, dando como resultado el compuesto N, N-dimetil doxorubicina que, sin dañar el ADN de la célula, conserva su eficacia antitumoral

sin generar daño cardíaco, aún falta realizar estudios en seres humanos, pero parece ser una molécula prometedora (72).

La participación del Químico farmacéutico en las áreas de Oncología y Hematología es necesaria para implementar con el equipo de salud estrategias que permitan garantizar la eficacia y el buen perfil de seguridad de la doxorubicina. Debe realizarse el seguimiento farmacoterapéutico, con una estrecha vigilancia de la dosis total acumulada de la doxorubicina la que no debe superar los 550mg/m^2 .

En la validación de las recetas de quimioterapia, el Químico Farmacéutico identifica las incompatibilidades fisicoquímicas, que pueden darse entre los antineoplásicos intravenosos, entre el antineoplásico y su diluyente, dichas incompatibilidades podrían ocasionar fracaso terapéutico, daño e irritación tisular (73). Es importante conocer la solubilidad y estabilidad del medicamento, en el caso de la doxorubicina convencional es soluble en cloruro de sodio al 0.9% y dextrosa al 5%, mientras que la doxorubicina liposomal pegilada es soluble en dextrosa al 5% e incompatible con la solución de cloruro de sodio al 0.9% porque podría precipitar a la doxorubicina liposomal. Además, se debe de evaluar si la concentración final mg/ml de la dilución se encuentra dentro de los parámetros establecidos que garanticen la estabilidad fisicoquímica de la dilución, en el caso de la doxorubicina liposomal indican que la estabilidad está entre 0,18 a 0,36 mg/ml (74). También se debe evitar mezclas de antineoplásicos en un mismo frasco, porque pueden ser incompatibles y dar lugar a precipitados y/o cambio de color, tal es el caso de la mezcla de la doxorubicina y 5-fluoruracilo, donde la incompatibilidad es evidenciada por la formación de precipitado.

La participación del Químico Farmacéutico en la optimización de la velocidad de infusión, puede disminuir o prevenir los efectos adversos asociados con la alta velocidad de infusión de la doxorubicina, hecho que requiere monitorización por tratarse de un medicamento de estrecho margen terapéutico (75).

Finalmente, la farmacovigilancia permitirá detectar de manera temprana la incidencia de eventos adversos y evaluar el riesgo de incompatibilidades farmacológicas en los esquemas de quimioterapia prescritos, interacciones que pueden sumar o restar eficacia y sinergizar algún efecto adverso, como aquellos antineoplásicos que aumentan la cardiotoxicidad de la doxorubicina.



CONCLUSIONES.

- a. La cardiotoxicidad inducida por la doxorrubicina es de tipo I, dosis dependiente y produce un daño cardíaco irreversible.
- b. Los factores de riesgo de la doxorrubicina que contribuyen a la cardiotoxicidad son la dosis acumulada superior a 550 mg/m^2 , administración en bolo intravenoso, dosis única alta y esquemas de quimioterapia asociado a otros antineoplásicos cardiotóxicos.
- c. Los factores de riesgo del paciente que incrementan la cardiotoxicidad son la edad, menores de 4 años y mayores de 70; radioterapia mediastínica; mayor sensibilidad en las mujeres; presencia de enfermedad cardíaca preexistente.
- d. El dexrazoxano es un cardioprotector que contrarresta la formación de radicales libres y no altera la eficacia de la doxorrubicina, contraindicado en niños por las neoplasias secundarias que produce. La doxorrubicina liposomal es significativamente menos cardiotóxica que la doxorrubicina convencional al acceder fácilmente al tejido tumoral y atacar las células cancerígenas, sus indicaciones terapéuticas son reducidas.
- e. Entre las intervenciones cardioprotectoras encontramos la infusión endovenosa prolongada de 6 horas. La administración de enalapril y carvedilol, ofrecen acción cardioprotectora al tener efecto antioxidante. Se debe evaluar el riesgo – beneficio de los antineoplásicos utilizados en los esquemas de poliquimioterapia, en especial aquellas asociaciones que incrementen la cardiotoxicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú. 2018. Lima. Recuperado el 2 de Agosto de 2018, de <http://www.dge.gob.pe>. 2013.
2. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, et al. Vías de la doxorubicina: farmacodinámica y efectos adversos. *Genómica de Pharmacogenet.* 21 (7): 440-446. 2011. doi: 10.1097 / FPC.0b013e32833ffb56
3. Escudero-Ortiz V, Ramón López A, J.Duart M, Pérez Ruixo JJ, Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de doxorubicina aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos. *Farmacia Hospitalaria*, 36:(4)282-291; 2012.
4. Pérez J, Farmacocinética clínica de doxorubicina en pacientes diagnosticados de Linfoma No Hodgkin. España. 2016.
5. Rabbani A, Finn R, Ausió J. The anthracycline antibiotics: antitumor drugs that alter chromatin structure. *BioEssays.*; 27(1): 50-56; 2005.
6. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*; 2004.
7. Frederick CA, Williams LD, Ughetto G, et al. "Structural comparison of anticancer drug-DNA complexes: adriamycin and daunomycin". *Biochemistry* , 29 (10): 2538–49; 1990.
8. Danesi R, Fogli S, Gennari A, Conte P, Del Tacca M. Pharmacokinetics-pharmacodynamic relationships of the antracycline anticancer drug. *Clin Pharmacokinet.* 41:431-44; 2002.

9. Callies s, De Alwis DP, Wright JG, Sandler A, Durgess M, Aarons L. A population pharmacokinetic model for doxorubicin and doxorubicinol in the presence of a MDR modulator. *Cancer Chemother Pharmacol.* 51(2): 107-118; 2003.
10. Mushlin, Cusack Bj, Boucek Rj, Andrejuk T, Li X, Olson rd. Time-related increases in cardiac concentrations of doxorubicinol could interact with doxorubicin o depress myocardial contractile function. *British Journal of Pharmacology*, 1;110 (3) :975; 1993.
11. Dobbs NA, Twelve CJ, Gillies HC, James CA, Harper PG, Rubend RD. Gender affects doxorubicin pharmacokinetics in patients with normal liver biochemistry. *Cancer chemother pharmacol.* 36:473-6; 1995.
12. GN, H. Anthracyclinez in the treatment of cancer. An overview Drug., 54 Suppl 4:1-7; 1997.
13. Castro I, Echarri E, Ferriols F, Garcia A, Martínez J, Olivares M, De Puig E. Medicamentos citostáticos. *Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. España.* 113-114:351; 2005.
14. Santisteban, A. Apuntes de Cancerología. Perú: Hozlo S.R.L.; 2005.
15. Rahman AM, Yusuf SW, Ewer MS. Anthracycline-induce cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect or liposomal formulation. *International Journal of Nanomedicine*, 2(4):567-83;2007.
16. Minotti G, Frustaci A, Mordente A, SAntini SA, Calafiore AM et al. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin. *J Clin Invest*, 98(3):650-61; 1996.
17. Freyer G, Tranchand B, Ligneau B, Ardiet C, Souquet PJ, Court- Fortune I, et al. Population pharmacokinectics of doxorubicin, etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer patients. *J Cin Pharmacol.*, 50: 315-24; 2000.

18. Ferreira AL, Matsubara Ls, Matsubara BB. Anthracycline induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Hematol Agent Med Chem*, 6:278-81; 2008.
19. Shalkey V, Hahn D, Lenihan J et al. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies. *J Am Heart Assoc*; 2014.
20. Wojnowski L, Kulle B; Schirmer M, et al. NADPH Oxidase and Multidrug Resistance Protein Genetic Polymorphisms Are Associated With Doxorubicin Induced Cardiotoxicity. *Circulation*. 112:3754-3762; 2005.
21. Ewer M, Lippman S. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *Journal of Clinical Oncology*; 2005.
22. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol*.131:561-78. 2005
23. Cárdenas R. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. Guías para la prevención de la cardiotoxicidad en oncología y hematología. Vol. 8. Núm. S3. páginas 3 -6; Julio 2009.
24. Injac R, Strukelj B. Recen advances in protection against doxorubicin induced toxicity. *Technol Cancer Res Treat.*, 7(6):497-516; 2008.
25. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*; 2012.
26. Navarrete S, Castellanos A, Chaparro A. Cardiotoxicidad por quimioterapia, un enfoque práctico para el clínico. *Insuficiencia cardíaca*, Vol 6 N° 3; 2011.
27. Consenso de Diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Argentina de Cardiología*, Vol.81, suplemento 5:5-63; 2013.
28. González A. Cardioprotección con Dexrazoxane. *GAMO*, Vol.8 supl.3: 20-26; 2009.

29. Herman EH, Ferranx VJ. Preclinical animal models of cardiac protection from anthracycline-induced cardiotoxicity. *Sem Oncol*, 25: 15-21; 1998.
30. Hochster H, Liebes L, Wadler S, Oratz R, Wernz Jc, Meyers M, et al. Pharmacokinetics of the cardioprotector ADR-529 in escalating doses combined with fixed-dose doxorubicin. *J Natl Cancer Int*, 84:1725-30; 1992.
31. Hasinoff B, Hellmann K, Herman E, Ferrans V. Chemical, biological and clinical aspectos of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines. *Curr Med Chem* , 5:1-8; 1998.
32. Van Dalen E, Caron , Dickinson H, Kremer L. (2008). Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*; 2011.
33. Lipshultz S, Rifai N, Dalton V, Levy D, Silverman L, Lipsitz S, Colan S, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, Moghrabi A, Samson Y, Schorin M, Gelber R, Sallan S. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of Medicine*, 145-53. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa035153>; 2004.
34. López-Velarde PT, López-Velarde BP. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico*, 59(1):54-60; 2014.
35. Dexrazoxane Raffo. Riesgo de eventos adversos serios y falta de evidencia de eficacia clínica en niños y adolescentes hasta los 18 años. Buenos aires, from <http://www.fundacionfemeba.org.ar/farmacologia/dexrazoxane-raffo>. Retrieved Setiembre 21, 2018.
36. MINSA. Seguridad del Dexrazoxano. Resolución Directorial N°18877 2015, Perú, http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2015/MODIFICACIONES_17-15_18877.pdf. Retrieved octubre 17, 2018.

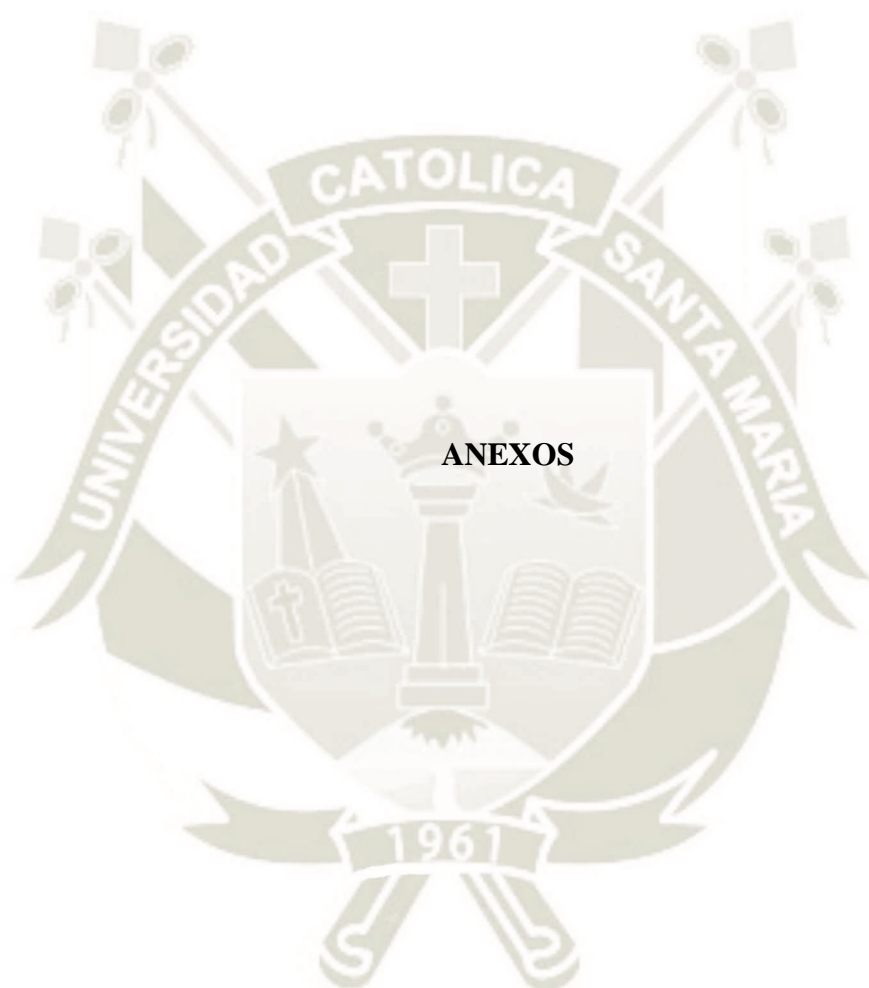
37. Theodoulou M, Hudis C. Cardiac Profiles of Liposomal Anthracyclines. American Cancer Society; 20 April. 2004.
38. Abraham SA, Waterhouse DN, Mayer LD, Cullis PR, Madden TD, Bally MB. The liposomal formulation of doxorubicin. *Methods Enzymol.* 391:71-97. PMID: 15721375. 2005.
39. Aulton M, Taylor K. Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines. Edimburgo: Churchill Livingstone / Elsevier; p. 790-5; 2013.
40. Allen TM, Cullis PR. Sistemas de administración liposomal de fármacos: desde el concepto hasta las aplicaciones clínicas. *Adv Drug Deliv Rev* 65: 36-48; 2013.
41. Aranza Perea J. La pegilación de fármacos. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. *Universidad de Navarra. Pamplona.* VOL. 1 N.o 5 257-261; 2002.
42. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, et al. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf*;24:903–20. [PubMed]; 2001.
43. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*; 307:58–62. [PubMed]; 2005.
44. Kubeček O, Bláha M, Diaz-Garcia D, Filip S. Extracorporeal Elimination of Circulating Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) to Enhance the Benefit of Cytostatic Therapy in Platinum-Resistant Ovarian Cancer Patients. *Acta médica (Hradec Králové) / Univ Carolina, Fac Medica Hradec Králové.*;58(1):3–8; 2015.
45. Berger JL, Smith A, Zorn KK, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley J, et al. Análisis de los resultados de una formulación alternativa de doxorubicina liposomal PEGilada en el carcinoma de ovario epitelial recurrente durante la era de la escasez de fármacos. *Objetivos de Onco Ther*; 7: 1409-13; 2014.

46. Chastagner P, Devictor B, Geoerger B, Aerts I, Leblond P, Frappaz D, et al. Estudio de fase I de doxorubicina liposomal no pegilada en niños con glioma de alto grado recidivante / refractario. *Cancer Chemother Pharmacol*; 76: 425-32; 2015.
47. Duggan ST, Keating GM. Doxorubicina liposomal pegilada: una revisión de su uso en el cáncer de mama metastásico, cáncer de ovario, mieloma múltiple y sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. *Drogas*; 71: 2531-58; 2011.
48. Rose PG. Pegylated liposomal doxorubicin: optimizing the dosing schedule in ovarian cancer. *The Oncologist*;10:205–14. [PubMed]; 2004.
49. Cattel L, Ceruti M, Dosio F. From conventional to stealth liposomes: a new frontier in cancer chemotherapy. *Tumori*;89:237–49. [PubMed]; 2003.
50. Doxorubicin pegylated liposomal. BC Cancer Drug Manual. Developed: January 2006.
51. Uziely B, Jeffers S, Isacson R, et al. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol.*;13:1777–85. [PubMed]; 1995.
52. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.*;19:3312–22. [PubMed]; 2001.
53. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer. *BMC Cancer* 2010.
54. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al.: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 35 (28): 3240-3261; 2017.
55. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen S, Blumenschein G, Freireich E. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Annals of internal medicine*, 96(2), 133–139. 1982.

56. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. For the Childhood Cancer Survivor Study (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*; 355:1572-82; 2006.
57. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Leitt G, Verrill M, Canney P, et al; 2010.
58. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Kimball Dalton V, Asselin BL, Barr RD. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *Journal of clinical oncology*; 2002.
59. Piscitelli SC, Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*, , pp. 555-556. *Medline*, 53; 1993.
60. Dalen EC, Pal HJH, Kremer LCM. Diferentes esquemas de dosificación para reducir la cardiotoxicidad en personas con cáncer que reciben quimioterapia con antraciclinas. Art. No.: CD005008. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005008.pub4. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2016.
61. Guías para la prevención de la cardiotoxicidad en oncología y hematología. Sociedad Mexicana de Oncología. Volumen 8, Supl. 3; 2009.
62. Vicente B, Sarre D, Rodríguez F, Díaz E. Cardiotoxicidad por antracíclicos. *Med Int Méx*;31:567-577; 2015.
63. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. VOL 81 Suplemento 5; diciembre 2013.
64. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, Sabbah A, Woronoff-Lemsi MC, Cahn JY. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol. Feb*;14(2):277-81. doi: 10.1093/annonc/mdg070. PMID: 12562656; 2003.

65. Gianni L, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes. *Cardiovasc Toxicol.*7(2):67-71. doi: 10.1007/s12012-007-0013-5. PMID: 17652806; 2007.
66. Lipschultz S, Lipsitz S, Mone S, et al. El sexo femenino y la dosis más alta del fármaco como factores de riesgo de efectos cardiotóxicos tardíos de la terapia con doxorubicina para el cáncer infantil. *New Engl J Med*; 332: 1738-1743; 1995.
67. Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H Cardioprotection during chemotherapy: need for faster transfer of knowledge from cardiology to oncology and role for a cardio-oncologist. *J Am Coll Cardiol*, 61 (23), 2363-4; 2013.
68. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbi P, Manca V, Nasti S, Rossettin P, Ghigliotti G, Ballestrero A, Patrone F. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol.* 37(4):837–846; 2004.
69. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*; 274:18-26; 2010.
70. Jonsson O, Behnam-Motlagh P, Persson M, Henriksson R, Grankvist K Increase in doxorubicin cytotoxicity by carvedilol inhibition of P-g. *Biochemical Pharmacology*. Volume 58, Issue 11, Pages 1801-1806; 1999.
71. Observatorio de precios de la Digemid.
<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios>. [Acceso 29/11/2020].
72. Uncoupling DNA damage from chromatin damage to detoxify doxorubicin», de X. Qiao et al., en Proceedings of the National Academy of Sciences; 117 (26): páginas 15182-15192, publicado el 17 de junio de 2020.

73. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluación de incompatibilidades fisicoquímicas durante la administración de fármacos parenterales en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Pharm World Sci.* 22 (3): 88-91. 2000.
74. Matoses M, León J, Munilla A, Iranzo D, Victorio L, Nájera M, Plaza J, Ventura M. Revisión bibliográfica de la estabilidad de las mezclas diluidas de citostáticos. *Farm Hosp (Madrid)* Vol. 27. N.º 4, pp. 240-257, 2003.
75. Fahimi, Fanak y col. "La tasa de incompatibilidades fisicoquímicas, errores de administración. Factores que se correlacionan con los errores de las enfermeras ". *Revista iraní de investigación farmacéutica: IJPR* vol. 14, Supl. (2015): 87-93.
76. Instituto Nacional de Cáncer. 2020. Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/buscar/TAC/?searchMode=Begin>. [Acceso 31/10/2020].
77. Guías de Práctica Clínica en cáncer de mama. Ministerio de Salud – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú. 2011. Disponible en https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/25042011_CANCER_MAMA_19_04_11.pdf. [Acceso 31/10/2020].
78. Guías de tratamientos Oncológicos. APROSS 2015. Disponible en <http://www.apross.gov.ar/Multimedios/pdfs/92.pdf>. [Acceso 31/10/2020].



ANEXOS

ANEXO N° 1

ESQUEMA AC

Régimen de quimioterapia combinada que se usa con otros tipos de terapia para tratar el cáncer de mama, incluso el cáncer de mama que se diseminó o volvió. Incluye los medicamentos doxorrubicina y ciclofosfamida.

- Doxorrubicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ día 1
- Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ día 1

Frecuencia: Cada 21 días x 4 ciclos.



Fuente: Instituto Nacional de Cáncer, 2020; Guías de Práctica Clínica en cáncer de mama, 2011 (76,77).

ANEXO N° 2

ESQUEMA TAC

Régimen de quimioterapia combinada que se usa con otros tipos de terapia para tratar el cáncer de mama, Incluye los siguientes medicamentos:

- Doxorrubicina $50\text{mg}/\text{m}^2$ día 1
- Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ día 1
- Ciclofosfamida $500\text{mg}/\text{m}^2$ día 1

Frecuencia: Cada 21 días x 6 ciclos.



Fuente: Instituto Nacional de Cáncer, 2020; Guías de Práctica Clínica en cáncer de mama, 2011 (76,77).

ANEXO N° 3

R-CHOP

Quimioterapia combinada que se usa para tratar el linfoma no Hodgkin y el linfoma de células del manto.

- Rituximab 375 mg/m² día 1.
- Ciclofosfamida 750 mg/m² día 1.
- Doxorubicina(Hidroximaunorubicina) 50mg/m² día 1.
- Vincristina (Oncovin) 1.4mg/m² día 1.
- Prednisona 50 mg/m² día 1 al 5.

Frecuencia: Cada 21 días.

El esquema **CHOP** no incluye al Rituximab.



Fuente: Instituto Nacional de Cáncer, 2020; Guías de tratamientos Oncológicos, 2015 (76,78).